

University of Groningen

## Synthetic applications of the catalytic asymmetric 1,4-addition

Naasz, Robert

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2002

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Naasz, R. (2002). *Synthetic applications of the catalytic asymmetric 1,4-addition*. s.n.

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

# **Synthetic Applications of the Catalytic Asymmetric 1,4-Addition**

**Robert Naasz**

Omslagfoto: Binnenvaartschip 'ANCORA' op het Winschoterdiep bij Heiligerlee.  
Eigenaars en opvarenden van 1959 tot 1976:  
familie R. Kemper.



This research project was financially supported by the Dutch Foundation for Scientific Research (NWO).

RIJKSUNIVERSITEIT GRONINGEN

# **Synthetic Applications of the Catalytic Asymmetric 1,4-Addition**

Proefschrift

ter verkrijging van het doctoraat in de  
Wiskunde en Natuurwetenschappen  
aan de Rijksuniversiteit Groningen  
op gezag van de  
Rector Magnificus, dr. D.F.J. Bosscher,  
in het openbaar te verdedigen op  
vrijdag 8 maart 2002  
om 16.00 uur

door

**Robert Naasz**

geboren op 20 november 1973  
te Groningen

Promotor: Prof. dr. B.L. Feringa  
Referent: Dr. A.J. Minnaard

Beoordelingscommissie:  
Prof. dr. A.M. van Leusen  
Prof. dr. R.M. Kellogg  
Prof. dr. C.A.A. van Boeckel

ISBN 90-367-1572-5

# Voorwoord

Nu ik met het verschijnen van dit proefschrift een periode in mijn leven afsluit, wordt het hoog tijd om eens terug te blikken en een aantal mensen te bedanken. Allereerst wil ik mijn promotor prof. dr. B.L. Feringa bedanken voor de mogelijkheid om mijn promotieonderzoek binnen zijn groep uit te voeren. De niet aflatende stroom van tips en ideeën was overweldigend. Het was alleen nog maar zaak de beste eruit te vissen. Niet minder belangrijk in dit opzicht was dr. Adri Minnaard, die halverwege het onderzoek de subgroep asymmetrische katalyse kwam versterken. Ook aan de vele interessante discussies die ik met hem heb gevoerd, denk ik met veel plezier terug.

De leden van de beoordelingscommissie, prof. dr. A.M. van Leusen, prof. dr. R.M. Kellogg en prof. dr. C.A.A. van Boeckel, wil ik bedanken voor de vlotte correctie van het manuscript.

Veel dank ben ik ook verschuldigd aan Fokke van den Berg die als hoofdvakstudent een groot gedeelte van het werk beschreven in hoofdstuk 5 voor zijn rekening heeft genomen. Ondanks (of dankzij?) onze verschillende karakters, door Fokke omschreven met de woorden 'ik [was] nog wel eens hardleers en jij niet altijd even tactisch', verliep de samenwerking goed en ook buiten het lab was het vaak erg gezellig. Dat de steroidsynthese niet af is gekomen lag zeker niet aan de inzet en het inzicht van Fokke. Het bleek namelijk een erg moeilijk en ambitieus project. Ewold Dijk was de tweede hoofdvakstudent die ik mocht begeleiden. Helaas begon zijn project te laat om nog opgenomen te kunnen worden in dit proefschrift. Toch wil ik hem bedanken voor de prettige samenwerking en veel succes wensen met de voltooiing van de totaalsynthese van pumiliotoxine C.

Alle mensen van de ondersteunende diensten wil ik van harte bedanken voor alle hulp. Met name wil ik Marc van Gelder noemen, die ontelbare GC- en HPLC-scheidingen heeft uitgezocht en analyses heeft uitgevoerd. Ook de gezellige koffiepauzes op zijn GC-lab, samen met Richard van Delden, heb ik altijd erg gewaardeerd. Wim Kruizinga wil ik bedanken voor het opnemen van verschillende COSY, NOESY en HSQC NMR-spectra en het helpen met de interpretatie daarvan.

Alle (ex)-leden van de steeds maar groeiende subgroep asymmetrische synthese en katalyse wil ik bedanken voor de nuttige tips en discussies. In dit verband wil ik met name Leggy Arnold, Roos Imbos en Erik Keller bedanken voor de prettige samenwerking. Met plezier denk ik terug aan alle mensen bij wie ik langere of kortere tijd op zaal heb gestaan en die voor een unieke sfeer zorgden: Marten, Fokke, Rob, Maaïke, Leggy, Maartje, Jelle en alle anderen. Ook de burens op 16-238Z, met name Hanneke, Linda en Softy, droegen hun steentje bij aan de prettige sfeer. Peter en Michel, de twee mannen uit Emmen, wil ik bedanken voor de (veelal onzinnige) discussies die ik met hen heb mogen voeren na mijn terugkeer naar de a-poot. Linda en Richard bedank ik van harte voor de leuke tijd die we gehad hebben tijdens het organiseren van

de werkweek naar Straatsburg en omstreken. Richard ben ik tevens veel dank verschuldigd voor de hulp bij het ontwerpen van de omslag van dit proefschrift.

I would also like to thank Aina Martorell from the group of prof. Pringle for the pleasant and fruitful cooperation during the total of four weeks she has spent in Groningen, which eventually led to a joint publication. Many thanks!!!!

Verder wil ik iedereen bedanken die binnen en/of buiten het lab een bijdrage heeft geleverd aan de leuke tijd die ik de afgelopen 4 jaar heb gehad. In dit kader wil ik met name alle mensen op de schaakclub bedanken voor het bieden van de broodnodige in- en ontspanning op de donderdagavond.

Bij mijn ouders en broer vond ik altijd steun en gezelligheid. Het is fijn om te weten dat er plekken zijn waar je altijd terecht kunt.

Tenslotte wil ik Alette bedanken, voor haar hulp, steun en begrip.

# Contents

## Chapter 1 Introduction

1.1 Chirality	1
1.2 Stereoselectivity in C-C bond formation through 1,4-additions	5
1.2.1 Regioselectivity	5
1.2.2 Diastereoselective 1,4-additions using either chiral acceptors or chiral nucleophiles	5
1.2.3 Catalytic enantioselective 1,4-additions	7
1.3 Copper catalyzed 1,4-additions of organozinc reagents	10
1.4 Aims and outline of this thesis	14
1.5 References and notes	14

## Chapter 2 The catalytic enantioselective 1,4-addition of organometallic reagents: copper catalyzed addition of organozinc reagents and related approaches

2.1 Introduction	19
2.2 Copper catalyzed enantioselective 1,4-addition of organozinc reagents	19
2.2.1 Phosphoramidites	19
2.2.2 Phosphites	23
2.2.3 Phosphonites	25
2.2.4 Phosphines	27
2.2.5 Other phosphorus containing ligands	28
2.2.6 Non-phosphorus containing ligands	29
2.2.7 Other applications	30
2.3 Mechanism of the copper catalyzed 1,4-addition of diorganozincs	30
2.4 Rh-catalyzed enantioselective 1,4-addition of organoboronic acids	34
2.5 Summary	35
2.6 References and notes	35



### **Chapter 3 Broadening the scope and probing the efficiency of the copper-phosphoramidite catalyzed enantioselective 1,4-addition**

<b>3.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>39</b>
<b>3.2</b>	<b>Enantioselective 1,4-addition of Et<sub>2</sub>Zn to 2-cycloalkenones</b>	<b>39</b>
<b>3.3</b>	<b>Enantioselective 1,4-addition of R<sub>2</sub>Zn to 2,6-cycloheptadienone</b>	<b>40</b>
<b>3.4</b>	<b>Reducing the amount of catalyst</b>	<b>42</b>
<b>3.5</b>	<b>Conclusions</b>	<b>44</b>
<b>3.6</b>	<b>Experimental section</b>	<b>44</b>
<b>3.7</b>	<b>References and notes</b>	<b>48</b>

### **Chapter 4 Catalytic enantioselective annulations using 1,4-addition-aldol cyclization sequences**

<b>4.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>49</b>
<b>4.2</b>	<b>Enantioselective annulations <i>via</i> 1,4-addition-aldol cyclization of acetal functionalized organozinc reagents</b>	<b>50</b>
<b>4.2.1</b>	<b>Funtionalized organozinc reagents</b>	<b>50</b>
<b>4.2.2</b>	<b>Synthesis of acetal functionalized organozinc reagents</b>	<b>51</b>
<b>4.2.3</b>	<b>Acetal functionalized organozinc reagents in the catalytic enantioselective 1,4-addition</b>	<b>52</b>
<b>4.2.4</b>	<b>Ring closure by acid catalyzed aldol condensation</b>	<b>54</b>
<b>4.3</b>	<b>Enantioselective annulations of 5-membered rings</b>	<b>56</b>
<b>4.3.1</b>	<b>Catalytic enantioselective tandem 1,4-addition-allylic substitution</b>	<b>56</b>
<b>4.3.2</b>	<b>Wacker oxidation and base catalyzed aldol cyclization</b>	<b>59</b>
<b>4.4</b>	<b>Conclusions</b>	<b>60</b>
<b>4.5</b>	<b>Experimental section</b>	<b>61</b>
<b>4.6</b>	<b>References and notes</b>	<b>67</b>

## **Chapter 5 Towards the synthesis of the steroidal framework using the catalytic enantioselective 1,4-addition**

<b>5.1 Steroids</b>	<b>71</b>
<b>5.2 Synthesis of a steroid skeleton: a retrosynthetic analysis</b>	<b>74</b>
<b>5.3 Model reactions using diethylzinc</b>	<b>76</b>
<b>5.4 Towards the synthesis of the steroidal framework</b>	<b>79</b>
<b>5.4.1 Synthesis and use of organozinc reagent 5.20</b>	<b>79</b>
<b>5.4.2 Wacker oxidation and ring closure</b>	<b>80</b>
<b>5.4.3 Attempts at cyclization of the B-ring</b>	<b>81</b>
<b>5.4.4 Conjugate addition of Me<sub>2</sub>CuLi to 5.18 and determination of the relative stereochemistry of 5.45</b>	<b>82</b>
<b>5.5 The CD bicyclic system of estrone: some preliminary experiments</b>	<b>84</b>
<b>5.5.1 Retrosynthetic analysis for the synthesis of 5.47</b>	<b>85</b>
<b>5.5.2 Reductive cyanation of 5.50 and subsequent methylation of 5.53</b>	<b>85</b>
<b>5.5.3 Methylation of methyl ester 5.59</b>	<b>88</b>
<b>5.6 Discussions and conclusion</b>	<b>90</b>
<b>5.7 Experimental section</b>	<b>93</b>
<b>5.8 References and notes</b>	<b>98</b>

## **Chapter 6 Enantioselective synthesis of bicyclic compounds via catalytic 1,4-addition and ring closing metathesis**

<b>6.1 Introduction</b>	<b>101</b>
<b>6.2 Ring closing metathesis (RCM)</b>	<b>102</b>
<b>6.3 Catalytic enantioselective tandem 1,4-addition-allylic substitution</b>	<b>105</b>
<b>6.4 Annulation of a 6-membered ring through RCM</b>	<b>106</b>
<b>6.5 Determination of the relative stereochemistry of the 6.12a</b>	<b>109</b>
<b>6.6 Annulation of other rings using RCM</b>	<b>112</b>
<b>6.7 Conclusions and discussion</b>	<b>113</b>
<b>6.8 Experimental section</b>	<b>114</b>

<b>6.9</b>	<b>References and notes</b>	<b>119</b>
------------	-----------------------------	------------

## **Chapter 7    Copper-phosphoramidite catalyzed kinetic resolution of chiral 2-cyclohexenones**

<b>7.1</b>	<b>Chiral cyclohexenones</b>	<b>123</b>
<b>7.2</b>	<b>Kinetic resolution</b>	<b>125</b>
<b>7.2.1</b>	<b>Theory of kinetic resolution</b>	<b>127</b>
<b>7.2.2</b>	<b>Kinetic resolution: practical considerations</b>	<b>128</b>
<b>7.3</b>	<b>Kinetic resolution of 5-methyl-2-cyclohexenone (7.5)</b>	<b>129</b>
<b>7.3.1</b>	<b>Kinetic resolution vs. 1,4-addition</b>	<b>129</b>
<b>7.3.2</b>	<b>Kinetic resolution of 7.5: ligand variation</b>	<b>130</b>
<b>7.3.3</b>	<b>Resolution of 7.5 on a multigram scale</b>	<b>134</b>
<b>7.3.4</b>	<b>Kinetic resolution of 7.5 with different zinc reagents</b>	<b>135</b>
<b>7.4</b>	<b>Kinetic resolution of 5-isopropyl- and 5-phenyl-2-cyclohexenone</b>	<b>137</b>
<b>7.4.1</b>	<b>Kinetic resolution of 5-isopropyl-2-cyclohexenone (7.21)</b>	<b>137</b>
<b>7.4.2</b>	<b>Kinetic resolution of 5-phenyl-2-cyclohexenone (7.22)</b>	<b>139</b>
<b>7.5</b>	<b>Kinetic resolution of 5-trimethylsilyl-2-cyclohexenone</b>	<b>140</b>
<b>7.6</b>	<b>Kinetic resolution of various other substrates</b>	<b>142</b>
<b>7.6.1</b>	<b>Kinetic resolution of 4-methyl-2-cyclohexenone (7.4)</b>	<b>142</b>
<b>7.6.2</b>	<b>Kinetic resolution of 6-methyl-2-cyclohexenone (7.28)</b>	<b>144</b>
<b>7.6.3</b>	<b>Kinetic resolution of 4-acetoxy-2-cyclohexenone (7.29)</b>	<b>145</b>
<b>7.7</b>	<b>Conclusions and discussion</b>	<b>145</b>
<b>7.8</b>	<b>Experimental section</b>	<b>147</b>
<b>7.9</b>	<b>References and notes</b>	<b>150</b>
	<b>Samenvatting</b>	<b>155</b>